

ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ДЕТЕЙ (по материалам ВОЗ и собственным наблюдениям)

¹И.М. Лысенко, ¹В.Е. Потапова, ¹Л.Н. Журавлева, ¹Т.М. Рябова, ²А.С. Лысенко, ³Л.Ю. Курякова

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»

³УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

Реферат

Цель данного обзора – на основании научных публикаций дать эпидемиологическую и клиническую характеристику COVID-19 у детей и определить возможные подходы к терапии. В основу статьи положен анализ зарубежных публикаций в рецензируемых журналах и официальных источников здравоохранения. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) вызывает заболевание у детей всех возрастных групп, начиная с новорожденных, которое протекает в более легкой форме, чем у взрослых. В данной статье представлен обзор имеющейся в настоящее время информации о возможности терапии COVID-19 у детей различных возрастных групп в зависимости от тяжести течения заболевания. Несмотря на то, что большинство авторов сходится во мнении, что COVID-19 у детей протекает легче и зачастую бессимптомно, сочетанное поражение органов, длительное выделение вируса в различных биологических средах после купирования основных симптомов заболевания, неопределенность исходов и последствий болезни диктуют необходимость длительного динамического наблюдения за детьми, в том числе и за имевшими внутрисемейный контакт с больным COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV, COVID-19, дети, пневмония.

PECULIARITIES OF CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN CHILDREN (according to WHO and own observations)

¹I.M. Lysenko, ¹V.E. Potapova, ¹L.N. Zhuravleva, ¹T.M. Ryabova, ²A.S. Lysenko, ³L.Y. Kuryakova

¹Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

²Educational institution "Belarusian State Medical University"

³Healthcare Institution "Vitebsk Regional Children's Clinical Center"

Abstract

This review aims to describe epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in children and identify possible approaches to its therapy. We analyzed articles published in international peer-reviewed journals and official data. The new coronavirus (SARS-CoV-2) causes disease in children of all age groups (including newborns), although it is milder than that in adults. We reviewed currently available information on possibilities of COVID-19 therapy in children from different age groups, depending on the disease severity. Despite the fact that most experts agree that children tend to have mild and often asymptomatic disease, there are still many factors suggesting the need for a long-term follow-up of such children, including those who had family contacts with COVID-19 patients. These factors encompass combined organ lesions, prolonged excretion of virus particles in bodily fluids even after the elimination of the main symptoms, and uncertainty about the outcomes and consequences of the disease.

Key words: SARS-CoV, COVID-19, children, pneumonia.

Введение

2020 г. ознаменовался пандемией нового коронавируса SARS-CoV-2. Коронавирус SARS-CoV-2 вызывает у взрослых и детей заболевание, получившее официальное название COVID-19. Оно может протекать по-разному: от совершенно бессимптомного процесса до тяжелой пневмонии. У молодых людей чаще всего отмечается легкая форма, однако болезнь усугубляется, если имеются хронические недуги (диабет, сердечно-сосудистые патологии, онкология, астма). Тем не менее, статистика свидетельствует, что от COVID-19 умирали и молодые, ничем ранее не болевшие люди.

Сегодня ученым известно около 40 видов коронавирусов. Большинство из них не представляют серьезной опасности для человека. Они вызывают ОРВИ, причем, чаще всего, симптомы проходят за несколько дней без особых последствий для здоровья. В 2002 г. ситуация изменилась. В Китае началась вспышка нового, ранее неизвестного коронавируса SARS-CoV, который провоцировал атипичную пневмонию.

В целом дети легче переносят заражение коронавирусом в сравнении с взрослым населением. На данный момент в разных странах число пациентов детского возраста было разным, однако оно не превышало 2-3%, предварительные данные позволяют сделать промежуточный вывод, что в настоящее время дети по сравнению со взрослыми значительно легче переносят COVID-19. Кроме этого, новая коронавирусная инфекция у детей имеет и существенно более благоприятный исход. В то же время именно дети как категория с наиболее высоким уровнем бессимптомного и легкого течения заболевания составляют основной трансмиссивный потенциал для продолжения пандемии.

Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей старше 1 месяца

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6-7% зарегистрированных случаев COVID-19. По-видимому, разнообразие статистики определяется различиями в когортах тестируемых на наличие ДНК SARS-CoV-2 пациентов. Заболевание регистрируется в том числе и у ново-

рожденных. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей.

Подавляющее большинство всех описанных случаев заболевания у детей связано с контактами с заболевшими взрослыми. Наиболее частыми симптомами у детей являются лихорадка, непродуктивный кашель, возможно появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых отмечаются боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота), «ковидные» пальцы (внешне похожи на отмороженные). Диарея у детей на фоне инфекции COVID-19 отмечается чаще, чем у взрослых. Патогномичный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии отмечается и у детей, однако активных жалоб они в силу возраста не предъявляют. Выздоровление обычно наступает в течение 1-2 недель. Не менее четверти детей переносят инфекцию бессимптомно. Госпитализация в стационар требуется до 10% детей. Тяжелое течение отмечается в среднем в 1% случаев инфекции COVID-19 у детей, чаще всего осложненные формы болезни развиваются у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Клинически выраженная инфекция COVID-19 проявляется следующими формами:

- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН);
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- мультисистемный воспалительный синдром (МВС) у детей, связанный с SARS-CoV-2, протекающий с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным синдромом (ГФС).

Осложнения:

- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок.

Различают легкое, среднетяжелое и тяжелое течение инфекции COVID-19. В большинстве стран при оценке тяжести руководствуются наличием или отсутствием признаков дыхательной недостаточности, развитием пневмо-

нии и ОРДС, выделяя бессимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые (тяжелая пневмония) и критические формы (ОРДС, септический шок, сепсис, МВС). Исходя из этого, целесообразно использовать следующие рабочие критерии тяжести.

Критерии тяжести течения COVID-19 у детей

Бессимптомная форма

Результаты лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 положительные, отсутствуют клинические признаки заболевания и визуальные изменения на рентгенограмме (томограмме).

Легкая форма

Лихорадка $<38,5^{\circ}\text{C}$, симптомы интоксикации (слабость, миалгия) и поражение верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа). При осмотре: изменения в ротоглотке; аускультативных изменений в легких нет. В некоторых случаях может не быть лихорадки или могут наблюдаться только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания.

Среднетяжелая форма

Лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$, кашель (главным образом сухой непродуктивный), пневмония. Аускультативно могут выслушиваться хрипы (сухие или влажные), но нет явных признаков дыхательной недостаточности (одышка) и гипоксемии SpO_2 , составляет $>93\%$. В некоторых случаях может не быть явных клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей, но на компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки выявляются незначительные изменения в легких, типичные для вирусного поражения легких легкой или среднетяжелой степени (КТ1-2).

Тяжелая форма

Симптомы острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея). Заболевание обычно прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), SpO_2 составляет $\leq 93\%$. Признаки пневмонии на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки, типичные для вирусного поражения легких тяжелой или критической степени (КТ3-4).

Критическая форма

Мультисистемный воспалительный синдром (цитокиновый шторм, Kawasaki-подобный синдром)

Лихорадка >24 ч, мультисистемное (>2) вовлечение различных органов (поражение сердца, почек, центральной нервной системы, респираторные симптомы, возможно развитие ОРДС, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии). Отмечается повышение различных лабораторных маркеров: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, СОЭ, ЛДГ, трансаминаз, триглицеридов, интерлейкина 6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемия. Гиперкоагуляция, ДВС-синдром, возможны тромбозы и тромбоэмболические осложнения.

Возможно развитие теплового вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требующего введения норадреналина. При УЗИ сердца отмечается снижение фракции выброса, возможно выявление коронарита, иногда формирование аневризм коронарных артерий. При развитии синдрома активации макрофагов (гемофагocитарного синдрома, ГФС): фебрильная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, ОРДС, лимфаденопатия, полиорганная недостаточность.

В лабораторных анализах возможны: значительное повышение уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, триглицеридов сыворотки крови, гипонатремия, гипербилирубинемия, повышение прокальцитонина в сыворотке, повышение уровня D-димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, двух- или трехростковая цитопения, коагулопатия потребления.

Осложнения

Сепсис

Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и с не менее, чем одним из проявлений органных дисфункций: нарушенное сознание, гипоксемия, повышение сывороточного лактата, переменный пульс.

Септический шок

Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии.

Факторами риска тяжелого течения заболевания у детей являются:

- неблагоприятный преморбидный фон (избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, заболевания сердца и сосудов, легких, в т.ч. различные пороки развития, кислородозависимые дети с бронхолегочной дисплазией);

- иммунодефицитные состояния разного генеза;

- коинфекция респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусом гриппа и другими патогенами.

Таким образом, в клинической картине болезни у детей так же, как и у взрослых, доминируют лихорадка и респираторный синдром. Вместе с тем опыт разных стран в период пандемии 2020 г. показывает, что у детей, по сравнению со взрослыми, отмечается более гладкое течение болезни, поражение нижних дыхательных путей в виде развития вирусной пневмонии менее характерно, симптомы обычно нетяжелые, летальные исходы чрезвычайно редки. Однако именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, т. к. они играют огромную роль в распространении болезни.

Мультисистемный воспалительный синдром у детей

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 (в англоязычной литературе используются термины *"pediatric inflammatory multisystem syndrome"*, *PIMS* или *PIM-S*, *"pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2"*, *PIMS-TS* или *"multisystem inflammatory syndrome in children"*, *MIS-C*, определение CDC, наиболее часто используемое в настоящее время), по-видимому, является аналогом тяжелого течения COVID-19 у взрослых (цитокиновый шторм) и встречается у единичных детей в мире (на сегодняшний день в мире описаны 600 детей, 6 летальных исходов, в том числе, около 300 пациентов в США, преимущественно 5-18 лет, 3 погибших, и около 100 детей в Великобритании и других европейских странах).

В различных странах зарегистрированы госпитализации детей, у которых в период пан-

демии развились лихорадка и мультисистемное воспаление. Некоторые из них были госпитализированы в критическом состоянии с шоком и полиорганной недостаточностью и нуждались в интенсивной терапии, а некоторые имели характеристики, похожие на синдром Кавасаки (но протекающие, в отличие от него, с шоком). Поэтому в англоязычной литературе можно встретить описание болезни с названием «Кавасаки-подобная болезнь» и синдром токсического шока.

Проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей с тяжелым течением COVID-19 могут быть также сходны с первичным и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (синдромом активации макрофагов, гемофагоцитарным синдромом, ГФС).

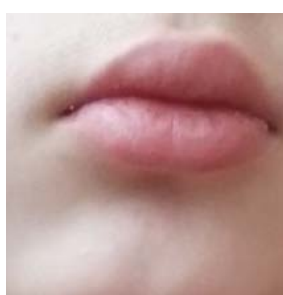
Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у детей являются персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем: системы крови, сердечно-сосудистой и нервной систем, ЖКТ, почек, кожи. Прогрессирование мультисистемного воспалительного ответа может привести к развитию синдрома активации макрофагов (вторичный ГФС).

Лихорадка обычно фебрильная, является одним из главных клинических симптомов цитокинового шторма. В ряде случаев лихорадка сохраняется в течение 1-2 недель после начала заболевания или возобновляется после «светлого» промежутка.

Характерно появление полиморфной сыпи (чаще пятнистой, пятнисто-папулезной), возможно развитие конъюнктивита, склерита, лимфаденопатии, отека ладоней и стоп (рис. 1-15).



Рисунки 1-2.



Рисунки 3-15.

У пациентов может отмечаться боль в области сердца, за грудиной, в эпигастрии, иррадиирующая в спину, левое плечо, шею, кашель, одышка, усиливающиеся в горизонтальном положении, цианоз, отеки как симптомы развития кардиоваскулярных осложнений.

При мультисистемном воспалительном синдроме поражение легких и дыхательная недостаточность (включая ОРДС) развиваются почти у 50% пациентов и являются ведущей причиной смертности. О развитии дыхательной недостаточности свидетельствуют цианоз, одышка, втяжение уступчивых мест грудной клетки. Нарастание дыхательной недостаточности - тревожный признак возможного развития ГФС с поражением легких и/или присоединения суперинфекции. Вместе с тем, в ряде случаев изменения в легких по данным КТ минимальны, ОРДС отсутствует.

Кардиоваскулярные осложнения могут развиваться как в начале заболевания, так и на фоне нарастания воспалительной активности и включают: микроангиопатию с тромбозом, миокардит, коронарит, перикардит, расширение/аневризмы коронарных артерий, сердечную недостаточность, аритмию, острый коронарный синдром, внезапную смерть. Острое повреждение миокарда описано у 7-20% пациентов, оно сопровождается повышением кардиальных биомаркеров (поэтому важно определять у пациентов уровни тропонина и NT-proBNP).

Наиболее часто острое повреждение миокарда развивается у пациентов с тяжелым течением заболевания и является одной из частых причин смерти госпитализированных пациентов. На ЭхоКГ определяется снижение фракции выброса, возможны аневризмы коронарных артерий.

Гастроинтестинальные симптомы могут быть одним из основных проявлений мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Они включают боль в животе, рвоту, тошноту, диарею, одинофагию (боль за грудиной при глотании); клиническая картина сходна с проявлениями острого вирусного гастроэнтерита.

Поражение печени развивается у подавляющего большинства пациентов с ГФС, варьируя от бессимптомного течения с повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови до развития острого поражения печени, печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома, спонтанного возникновения веноокклюзионной болезни. Возможно развитие серозного перитонита.

На фоне мультисистемного воспалительного синдрома у детей возможно развитие острой почечной недостаточности, в связи с чем необходимо определение уровня креатинина, электролитов в сыворотке.

У ряда пациентов могут отмечаться возбужденность, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания; развитие цереброваскулита, ишемического/геморрагического инсульта.

При неконтролируемом течении мультисистемный воспалительный синдром у детей может осложниться шоком, сепсисом, привести к полиорганной недостаточности и гибели пациента (рис. 16).



Рисунок 16.

Клиническая диагностика случая мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2 (Центр профилактики и контроля за заболеваниями, CDC, США).

Критерии диагноза

Пациенты в возрасте <21 года с лихорадкой, лабораторными признаками воспаления, в тяжелом состоянии, требующем госпитализации с полиорганными (≥ 2 органов или систем) нарушениями (кардиологические, почечные, респираторные, гастроинтестинальные, гематологические, дерматологические или неврологические нарушения).

Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ в течение >24 ч или субъективное ощущение лихорадки ≥ 24 ч.

Лабораторное подтверждение воспаления, включая ≥ 1 признака: повышение уровней СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, IL6, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ, снижение уровня альбумина

+ исключение альтернативных диагнозов,

+ подтвержденный случай COVID-19 (положительный ПЦР-тест, выявление антигена, наличие антител) или контакт с больным COVID-19

в течение 4-х недель, предшествующих началу симптомов.

Клинические особенности инфекции COVID-19 у новорожденных

Доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей инфекции от матери к ребенку, не обнаружено, все случаи считаются приобретенными после рождения. По мере роста заболеваемости увеличилось количество новорожденных от матерей с COVID-19. С учетом имеющихся сегодня данных критериями для предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться:

- хотя бы один клинический симптом, включая нестабильную температуру тела, низкую активность или плохое питание, или одышку;
- изменения на томограмме грудной клетки, показывающие аномалии, включая односторонние или двусторонние изменения по типу «матового стекла»;
- наличие среди членов семьи или лиц, осуществляющих уход за больным, людей с подтвержденной инфекцией COVID-19;
- тесный контакт с людьми с подтвержденной инфекцией COVID-19 или пациентами с тяжелой пневмонией.

Клинические проявления инфекции COVID-19 неспецифичны, особенно у недоношенных детей. Отмечается лабильность температуры; респираторные симптомы могут включать тахипноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, усиленную работу дыхательных мышц, апноэ, кашель и тахикардию. Иногда наблюдается слабое сосание, вялость, срыгивания, диарея, вздутие живота.

Диагностика инфекции COVID-19 у детей

1. Лабораторная диагностика

Бессимптомная и легкая формы

Клинический анализ крови: в большинстве случаев все показатели в пределах референсных значений. Редко - умеренная лейкопения/лимфопения.

Биохимический анализ крови – уровень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови - в пределах референсных значений.

Коагулограмма – все показатели в пределах референсных значений.

Среднетяжелая форма

Клинический анализ крови: нет изменений; умеренная лейкопения/лимфопения.

Биохимический анализ крови: уровень СРБ/АЛТ/АСТ/ЛДГ/ферритина сыворотки крови – в пределах референсных значений или умеренно повышен.

Прокальцитонин крови в пределах референсных значений <0,25 нг/мл.

Коагулограмма – нормокоагуляция, возможно незначительное повышение уровня D-димера и фибриногена крови.

Тяжелая форма

Клинический анализ крови: лейкопения/лейкоцитоз, лимфопения.

Биохимический анализ крови: нарастание уровня СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина сыворотки крови, повышение уровня тропонина I и КФК-МВ до пороговых значений или в пределах 2 норм.

Коагулограмма - высокий уровень D-димера крови и фибриногена.

Возможно повышение уровня ПКТ крови >2 нг/мл.

Критические формы

Мультисистемный воспалительный синдром (Кавасаки-подобный синдром)

Клинический анализ крови: нарастание показателя СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения.

Биохимический анализ крови: повышение уровня СРБ >100 мг/л, ферритина >500 нг/мл, ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови >2 норм, уровня ИЛ-6 крови; гипоальбуминемия; при повреждении миокарда – повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-МВ фракции >2 норм; возможно повышение ПКТ крови >2 нг/мл.

При развитии полиорганной недостаточности – значительное повышение уровня ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, К сыворотки крови.

Коагулограмма: повышение D-димера, фибриногена >2 норм.

Гемофагоцитарный синдром

Ранние лабораторные признаки: повышение уровня ферритина сыворотки крови >600 нг/мл или наличие 2 из следующих показателей - повышение сывороточного уровня АСТ >48 ед/л, триглицеридов >156 мг/дл, снижение числа тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$; уровня фибриногена крови ≤ 360 мг/дл.

Клинический анализ крови: нарастание лимфопении; нейтропения, тромбоцитопения, эритропения, резкое снижение показателя СОЭ.

Биохимический анализ крови: гипербилирубинемия, гипонатремия с ухудшением почечной функции, нарастание уровня ферритина, ЛДГ, АЛТ, АСТ, триглицеридов.

Коагулограмма – нарастание уровня D-димера, продуктов деградации фибрина (фибринмономера), развитие коагулопатии потребления, снижение уровня фибриногена.

При развитии полиорганной недостаточности – значительное повышение уровня ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, К сыворотки крови.

2. Инструментальная диагностика

Пульсоксиметрия

Пульсоксиметрия (измерение SpO_2) показана всем детям для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность в динамике.

Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ легких рассматривается как приоритетный метод исследования, позволяющий оценить диагноз с меньшим количеством ошибок. При рентгенографии грудной клетки основными проявлениями пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидация легочной ткани, могут визуализироваться двусторонние сливные инфильтративные затемнения, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный выпот.

Ультразвуковое исследование легких

В качестве дополнительного метода инструментальной диагностики может быть использовано ультразвуковое (УЗ) исследование легких.

Электрокардиография

Электрокардиограмма (ЭКГ) особенно показана пациентам с предшествующей кардиологической патологией. В случае подозрения на острое повреждение миокарда проведение ЭКГ необходимо для выявления нарушений сер-

дечного ритма, повышения сегмента ST (указывающего на возможность развития инфаркта миокарда).

Эхокардиография

Всем пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом, Kawasaki-подобным синдромом, ГФС рекомендуется проводить эхокардиографию (ЭХО-КГ) для оценки состояния функции сердца, исключения миокардита, кардиомиопатии, тампонады сердца, перикардита, коронарита, расширения/аневризм коронарных артерий.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга

Пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом, развитием вторичного ГФС и неврологической симптоматикой рекомендуется проведение МРТ головного и спинного мозга (по показаниям).

Консультации врачей-специалистов

Пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом и неврологической симптоматикой рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога для оценки состояния центральной и периферической нервной системы. Пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом и геморрагическим синдромом рекомендуется консультация врача-офтальмолога.

3. Микробиологическая (специфическая) диагностика

Биологические образцы заболевших детей (назофарингеальные смывы, мокрота, бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ), образцы крови и кала содержат РНК вируса. Для верификации этиологии инфекции COVID-19 применяется метод ПЦР, который позволяет выявить РНК SARS-CoV-2.

Методика выполнения мазков из носовой полости у детей:

- Рекомендуется использовать только зонды из синтетического волокна с пластиковыми стержнями.

- Назофарингеальный мазок: ввести зонд в носовую ход параллельно небу; зонд должен достигнуть глубины равной, расстоянию от ноздри до наружного слухового прохода. Оставить зонд на несколько секунд для впитывания секрета. Медленно извлечь зонд, вращая его.

- Орофарингеальный мазок: материал собирать с задней стенки глотки, фиксируя язык шпателем, не касаясь языка.

- При взятии назофарингеальных мазков у потенциального пациента медицинский персонал должен быть в респираторе N-95 или более высокого уровня защиты (или в маске при отсутствии респиратора), перчатках, халате, иметь защиту для глаз.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфекционными.

Выявление антител к SARS-CoV-2

Известно, что IgM антитела появляются примерно на 7-14 сутки от начала симптомов, IgG антитела могут выявляться также, начиная со второй недели болезни.

Диагноз инфекции COVID-19 у детей и алгоритм действий врача при подозрении на новую коронавирусную инфекцию

Подозрительный на COVID-19 случай

Клинические проявления острой респираторной инфекции (t тела $>37,5^{\circ}\text{C}$ и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, $\text{SpO}_2 \leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.

Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19

Клинические проявления острой респираторной инфекции ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$ и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, $\text{SpO}_2 \leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;

- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной SARS-CoV-2, которые в последующем заболели;

- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.

Наличие клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным КТ вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.

Наличие клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

Подтвержденный случай COVID-19

Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР вне зависимости от клинических проявлений.

Дифференциальный диагноз проводится со следующими инфекциями:

- грипп;
- парагрипп;
- аденовирусная инфекция;
- РСВ инфекция;
- риновирусная инфекция;
- инфекция, вызванная человеческим метавирусом;
- тяжелая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV, MERS-CoV;
- другие вирусные инфекции;
- инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*;
- бактериальная пневмония;
- энтеровирусные инфекции;
- кишечные инфекции, вызванные *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enterica*, *Salmonella Typhimurium*, *Shigella Flexneri*, *Shigella dysenteriae*;
- синдром стафилококкового или стрептококкового токсического шока.

Особенности лечения детей с инфекцией COVID-19

Место проведения лечения

Пациенты с бессимптомной формой изолируются дома, пациенты с легкой формой лечатся

в домашних условиях (при отсутствии особых показаний для госпитализации).

Пациенты с подозрением на COVID-19 и больные легкой степени тяжести (при отсутствии особых показаний для госпитализации) изолируются и лечатся на дому.

Больные со среднетяжелым и тяжелым течением болезни госпитализируются в специализированный инфекционный стационар (для лечения пациентов с COVID-19).

В случаях подтверждения инфекции COVID-19 в непрофильном отделении осуществляется перевод в специализированное инфекционное отделение.

Пациенты с дыхательной недостаточностью II и более степени, тяжелым течением пневмонии, критическими состояниями должны быть немедленно переведены в ОРИТ.

Показания для госпитализации детей с COVID-19 или подозрением на него:

1. Лихорадка выше 38,5°C в день обращения или лихорадка выше 38,0°C в течение 5 дней и больше.

2. Дыхательная недостаточность (наличие любого признака из нижеперечисленных симптомов респираторного дистресса):

- Тахипноэ: частота дыхания у детей в возрасте до 1 года - более 50, от 1 до 5 лет - более 40, старше 5 лет - более 30 в мин;

- Одышка в покое или при беспокойстве ребенка;

- Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;

- Втяжения уступчивых мест грудной клетки при дыхании;

- Раздувание крыльев носа при дыхании;

- Кряхтящее или стонущее дыхание;

- Эпизоды апноэ;

- Кивательные движения головы, синхронные со вдохом;

- Дистанционные хрипы;

- Невозможность сосать/пить вследствие дыхательных нарушений;

- Акроцианоз или центральный цианоз;

- Насыщение крови кислородом при пульсоксиметрии $SpO_2 \leq 95\%$;

- Тахикардия у детей в возрасте до 1 года - более 140, от 1 до 5 лет - более 130, старше 5 лет - более 120 в мин;

- Наличие геморрагической сыпи;

- Наличие любого из экстренных и неотложных признаков;

- Судороги;

- Шок;

- Тяжелая дыхательная недостаточность;

- Тяжелое обезвоживание;

- Угнетение сознания (сонливость) или возбуждение;

- Наличие тяжелого фонового заболевания вне зависимости от уровня лихорадки и дыхательной недостаточности;

- Иммунодефицитное состояние, в том числе лечение иммуносупрессивными препаратами.

- Онкологические и онкогематологические заболевания.

- Болезни с нарушениями системы свертывания крови.

- Врожденные и приобретенные пороки и заболевания сердца, в том числе нарушения ритма, кардиомиопатия.

- Врожденные и приобретенные хронические заболевания легких.

- Болезни эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение).

- Хронические тяжелые болезни печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

- Невозможность изоляции при проживании с лицами из групп риска.

- Отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций (общежитие, учреждения социального обеспечения, пункт временного размещения, социально неблагополучная семья, неблагоприятные социально-бытовые условия).

Общие принципы лечения

Постельный режим, достаточное по калорийности питание и адекватная гидратация, контроль электролитного баланса и гомеостаза, мониторинг витальных функций и сатурации кислорода, коррекция дыхательных нарушений, по показаниям - кислородотерапия, контрольные анализы крови и мочи, анализ газового состава крови и повторная рентгенография легких.

Ведение пациентов с инфекцией COVID-19 зависит от клинической формы болезни. В случае нетяжелого течения инфекции лечение проводится в соответствии с протоколами ведения детей с ОРВИ, бронхитом, бронхиолитом, пневмонией.

Алгоритмы лечения детей с инфекцией COVID-19

Данные об эффективности и безопасности противовирусных средств у детей с инфекцией

COVID-19 к настоящему времени очень ограничены. Протоколы лечения инфекции COVID-19 у детей включают разнообразные этиотропные препараты. Часть из этих протоколов основывается на доступных (зарегистрированных) лекарственных средствах в стране-разработчике протокола. Среди основных этиотропных средств, которые были рекомендованы и/или применены для этиотропной терапии у детей в первые три месяца эпидемии, были рекомбинантный интерферон альфа в форме небулайзерных ингаляций, лопинавир/ритонавир, умифеновир, осельтамивир, рибавирин, иммуноглобулин человеческого нормальный.

Ни один из препаратов сегодня не зарегистрирован для применения у детей с инфекцией COVID-19, а потому назначение должно быть обосновано врачебной комиссией и учитывать положения действующих нормативных актов, регламентирующих назначение лекарственной терапии.

Схемы лечения детей с инфекцией COVID-19 в зависимости от тяжести течения болезни

Бессимптомная форма

Этиотропная терапия не требуется.

Легкая форма (ОРВИ, нетяжелая пневмония)

1. Симптоматическое лечение.

2. Назначение противовирусных препаратов может быть рассмотрено у детей из групп риска, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, иммунодефицит (решением врачебной комиссии).

Среднетяжелая форма (пневмония с дыхательной недостаточностью)

Оксигенотерапия: до 2 мес. – 0,5-1 л/мин, от 2 мес. до 5 лет – 1-2 л/мин, >5 лет – 2-4 л/мин.

Назначение противовирусных препаратов может быть рассмотрено у детей из групп риска, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, иммунодефицит (решением врачебной комиссии).

Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе под контролем коагулограммы.

Симптоматическое лечение

Антибиотикотерапия:

- в отсутствие признаков бактериального воспаления или перехода в тяжелую форму не показана!

- при подозрении на внебольничную типичную (пневмококковую) пневмонию назначается амоксициллин; при наличии факторов риска лекарственной устойчивости (госпитализация или лечение антибиотиками в предыдущие 3 месяца, посещение ДДУ больным хроническое заболевание) назначается амоксициллин/клавуланат в дозе 90 мг/кг/сут или цефтриаксон 80 мг/кг/сут;

- при подозрении на атипичную внебольничную пневмонию (микоплазменную) назначается макролид;

- при нозокомиальной пневмонии/бактериальной суперинфекции выбирают антибактериальный препарат по результатам микробиологических исследований, а при невозможности посева – эмпирически с учетом ранее использовавшихся антимикробных средств.

Тяжелая форма

Оксигенотерапия: до 2 мес. – 0,5-1 л/мин, от 2 мес. до 5 лет – 1-2 л/мин, >5 лет – 2-4 л/мин.

Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины в терапевтической дозе, при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) – фондапаринукс, ривароксабан под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы.

Дексаметазон 10 мг/м² поверхности тела/внутривенно или метилпреднизолон 0,5-1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 ч (см. ниже).

Имуноглобулин человеческого нормальный в дозе 0,3-0,4 г/кг.

Антибиотикотерапия показана при подозрении на наличие вторичной бактериальной инфекции. Выбор антимикробных препаратов осуществляется в зависимости от объема и тяжести вторичной бактериальной инфекции.

Симптоматическое лечение

У детей в возрасте ≥15 лет может быть рассмотрена тактика назначения этиотропных средств, рекомендованная взрослым.

Мультисистемный воспалительный синдром

Оксигенотерапия

Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины, при ГИТ – фондапаринукс, ривароксабан под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы.

Дексаметазон 10 мг/м² поверхности тела/сутки внутривенно или метилпреднизолон 0,5-1 мг/кг /введение внутривенно каждые 12 ч.

Тоцилизумаб 4-8 мг/кг внутривенно однократно (при неэффективности ГК и отсутствии противопоказаний).

При неэффективности ГК+тоцилизумаб-канакинумаб 4-8 мг/кг/введение внутривенно однократно (при отсутствии противопоказаний).

Иммуноглобулин человеческого нормальный в дозе до 2 г/кг.

Ацетилсалициловая кислота – 50-100 мг/кг перорально (при коронарите/расширении/аневризме коронарных артерий).

Антибиотикотерапия показана при подозрении на наличие вторичной бактериальной инфекции. Выбор антимикробных препаратов осуществляется в зависимости от объема и тяжести вторичной бактериальной инфекции.

Симптоматическое лечение

Кардиотоники и вазопрессоры при развитии шока.

Этиотропная терапия

Противовирусная терапия

В настоящее время доказательная база по эффективности каких-либо противовирусных препаратов для этиотропного лечения инфекции COVID-19 у детей отсутствует.

Рекомбинантный интерферон-альфа

Рекомбинантный интерферон-альфа при парентеральном введении, вероятно, может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни. В КНР имеется опыт применения рекомбинантного интерферона-альфа в ингаляционной форме для лечения бронхолитов, вирусных пневмоний, энтеровирусного везикулярного стоматита, ОРВИ, SARS и других вирусных инфекций, однако эффективность нельзя считать доказанной. В РФ зарегистрирован рекомбинантный интерферон-альфа для интраназального введения (в форме капель и геля), а также ректального введения, данных об их эффективности при инфекции COVID-19 нет. В последней версии Клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 NIH (США) и ВОЗ категорически не рекомендуются для лечения, тем более для профилактики COVID-19.

Умифеновир

Препарат «Арбидол» применялся в КНР только у небольшого числа взрослых пациентов с COVID-19. Достоверных данных о его эффективности при инфекции COVID-19 нет.

Лопинавир/ритонавир

Применялся у взрослых пациентов с COVID-19 в КНР, Иране, США. Доказательная база эффективности и безопасности у детей отсутствует. В настоящее время препарат не рекомендован ни детям, ни взрослым.

Ремдесивир

Показана эффективность в лечении взрослых пациентов с COVID-19, у детей не исследовался, в РФ отсутствует.

Фавипиравир

Показана эффективность в лечении взрослых пациентов с COVID-19 в клинических исследованиях, которые продолжаются, у детей не исследовался, зарегистрирован в РФ.

Антибиотики

Поскольку антибиотики не действуют на SARS-CoV-2, следует избегать их необоснованного назначения. Хотя во время пандемии доминирует инфекция COVID-19, заболеваемость внебольничной пневмонией бактериальной этиологии сохраняется, так что в решении вопроса об антибактериальной терапии важнейшую роль играет дифференциальная диагностика.

Предполагается, что присоединение бактериальных возбудителей наиболее вероятно у детей с тяжелыми формами болезни и при наличии сопутствующей патологии. По мнению ВОЗ эмпирическая терапия антибиотиками должна основываться на клиническом диагнозе с учетом данных, указывающих на бактериальную инфекцию. При этом эмпирическая терапия должна быть прекращена или изменена по результатам микробиологического исследования и анализа клинических данных. Таким образом, следует придерживаться рекомендуемой тактики назначения антибиотиков, при выборе препарата необходимо придерживаться утвержденных российских клинических рекомендаций.

Для решения вопроса о необходимости назначения противомикробных средств следует ориентироваться на динамику клинических симптомов в сочетании с маркерами воспаления, отдавая предпочтение (там, где это возможно) пероральным формам препаратов. Пероральные формы амоксициллина (в т.ч. защищенного) являются препаратами выбора при типичных (пневмококковых) пневмониях и макролиды - при атипичных (микоплазменных).

Иммуноглобулин человеческий нормальный

Эффективность иммуноглобулина человеческого нормального у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19 не определена. Иммуноглобулин человеческий нормальный у детей с Kawasaki-подобным синдромом применяется в дозе до 2 г/кг/массы тела, при коронарите назначается ацетилсалициловая кислота в дозе 50-100 мг/кг внутрь. Пациентам при этом всегда следует назначать глюкокортикоиды.

Учитывая различие лекарственных форм иммуноглобулина человеческого нормального в Российской Федерации, следует обращать внимание на суммарный объем инфузии, назначая высокую дозу внутривенных иммуноглобулинов, так как некоторые из них требуют 4-х кратного разведения. Необходимо избегать перегрузки объемом жидкости, пролонгируя время введения.

Патогенетическая терапия

Учитывая, что вторичный ГФС при COVID-19 является следствием массивной, неконтролируемой активации иммунной системы и «цитокинового шторма», спровоцированными острой вирусной инфекцией, пациентам, наряду с симптоматической и этиотропной терапией, в подавляющем большинстве случаев должна проводиться иммуносупрессивная терапия для подавления гиперактивации иммунной системы.

Противовоспалительная терапия мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV

Решение по тактике лечения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом у детей, ассоциированным с SARS-CoV, должно приниматься консилиумом врачей, знакомых с триггерами, проявлениями и лечением цитокинового шторма, по возможности с участием ревматолога.

Опыт лечения первичного и вторичного ГФС в ревматологической и гематологической практике, а также синдрома высвобождения цитокинов предполагает раннюю терапевтическую интервенцию для предотвращения необратимого повреждения тканей и неконтролируемой полиорганной недостаточности.

Для лечения цитокинового шторма при COVID-19 применяются глюкокортикоиды (ГК) и блокаторы ИЛ-6 препараты тоцилизумаб и

сарилумаб (моноклональные антитела к ИЛ-6 рецептору), возможно также применение ингибиторов ИЛ1. В настоящее время клинические исследования эффективности и безопасности таргетных препаратов и ГК при цитокиновом шторме/вторичном COVID-19-ассоциированном ГФС только проводятся.

Глюкокортикоиды

ГК блокируют синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса. Глюкокортикоиды остаются ключевыми препаратами первого выбора для лечения первичного и вторичного ГФС. В исследованиях эффективности ГК при COVID-19 было показано, что смертность среди пациентов, получавших дексаметазон или метилпреднизолон, была ниже, чем у пациентов, не получавших ГК. Решение о старте ГК терапии основывается на тяжести системного воспалительного ответа, степени одышки (с или без признаков ОРДС), изменениях рентгенологической картины легких. Оптимальные дозы ГК и режимы их применения при вторичном COVID-19-ассоциированном ГФС, пока не разработаны и находятся на стадии исследования.

Показанием для назначения ГК являются клинические и лабораторные признаки Kawasaki-подобного синдрома и/или ранние лабораторные признаки развития синдрома активации макрофагов (вторичного ГФС):

- повышение уровня ферритина сыворотки крови >600 нг/мл или сочетание двух из ниже следующих показателей: снижение числа тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $\leq 3 \times 10^9$ /л, лимфопения или быстрое снижение числа тромбоцитов и/или лейкоцитов (в течение суток) более чем в два раза на фоне сохраняющейся высокой воспалительной активности, повышение активности АСТ, триглицеридов сыворотки >156 мг/дл;
- снижение фибриногена крови ≤ 360 мг/дл.

Для лечения мультисистемного воспалительного синдрома применяется дексаметазон в дозе 10 мг/м²/сутки внутривенно за 1 или 2 введения в течение 3-4 суток. Дексаметазон является препаратом выбора для лечения гемофагоцитарного синдрома. Темп отмены ГК для внутривенного введения зависит от состояния пациента.

Возможно использовать метилпреднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг на введение внутривенно каж-

дые 12 ч. Ряд экспертов рекомендует использовать более высокие дозы метилпреднизолона: по 1-2 мг/кг/внутривенно каждые 8 ч у детей с массой тела до 50 кг; 120-125 мг/введение внутривенно каждые 8 часов - у детей с массой тела >50 кг в течение 3-4 суток.

Преимущества различных режимов дозирования ГК при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, в настоящее время нуждаются в изучении и обосновании.

В дальнейшем необходимость применения поддерживающей дозы метил-преднизолона в дозе 8-12 мг/сут и длительность терапии зависят от клинической ситуации. ГК должны назначаться в сочетании с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами.

Снижение дозы внутривенно вводимого ГК начинается при купировании лихорадки, стабильном снижении уровня СРБ сыворотки крови. Метилпреднизолон/дексаметазон отменяются равномерно на каждое введение, доза препарата снижается на 15-20% каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток и на 50% каждые 1-2 суток под контролем показателей активности мультисистемного воспаления (лихорадка, уровень СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови, число лейкоцитов, тромбоцитов крови, СОЭ), до полной отмены.

Полная отмена ГК возможна только при нормализации показателей активности воспаления. При повышении показателей активности вторичного ГФС следует приостановить снижение дозы ГК до принятия решения о коррекции терапии.

Тоцилизумаб и другие генно-инженерные биологические препараты

Также для лечения цитокинового шторма в настоящее время эмпирически применяются блокаторы ИЛ-6, ИЛ-1, IFN, JAK киназ.

Тоцилизумаб (моноклональные антитела к ИЛ-6 рецептору) эффективен при синдроме высвобождения цитокинов и синдроме, напоминающем COVID-19, при котором у многих пациентов развился ОРДС. Показаниями для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 или ИЛ-1 являются сочетание данных КТ органов грудной клетки (значительный объем поражения легочной паренхимы - более 50% (КТЗ-4) с 2-мя и более признаками):

- снижение SpO_2 ;
- СРБ >60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;
- лихорадка >38°C в течение 5 дней;

- число лейкоцитов $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$;
- абсолютное число лимфоцитов $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$;
- уровень ферритина крови >500 нг/мл;
- уровень ИЛ-6 >40 пк/мл.

Тоцилизумаб применяется в дозе 4-8 мг/кг внутривенно однократно. Тоцилизумаб в дозе 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут.

При появлении признаков бактериальной инфекции, в том числе развитии бактериальной пневмонии, до выявления этиологического фактора необходимо инициировать эмпирическую антибактериальную терапию, с последующим назначением антибактериальных препаратов системного действия по чувствительности микрофлоры в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей.

Назначение антикоагулянтов у детей с COVID-19

У пациентов с COVID-19 имеет место состояние гиперкоагуляции, поэтому назначение прямых парентеральных антикоагулянтов с известной/предполагаемой инфекцией SARS-CoV-2 показано всем детям с факторами, предрасполагающими к тромбообразованию.

Симптоматическая терапия

Пациентам с лихорадкой выше 38,5°C, приносящей дискомфорт, проводятся физические методы охлаждения, назначается парацетамол (предпочтителен) или ибупрофен в возрастных дозировках. Ранее имевшиеся представления о связи ибупрофена с повышенной смертностью при COVID-19 не были подтверждены фактами и повседневной практикой. У детей с жаропонижающей целью не применяется ацетилсалициловая кислота и нимесулид. Не следует использовать метамизол из-за высокого риска агранулоцитоза.

При наличии синдрома бронхиальной обструкции возможно использование бронходилататоров (сальбутамол или комбинация фенотерола с ипратропия бромидом) в стандартных дозах, предпочтительно использование дозированных ингаляторов через спейсер. Для пациентов с бронхиальной астмой базисная терапия не изменяется.

Рекомендуется воздержаться от использования небулайзеров для ингаляционной терапии без крайней необходимости, поскольку образование аэрозоля существенно увеличивает опасность такого лечения для окружающих пациента людей. По этой же причине не рекомендовано исследование функции внешнего дыхания на стационарных спирометрах.

Антигистаминные препараты, особенно относящиеся к 1-му поколению, обладающему атропиноподобным действием, не рекомендованы для использования у детей: они обладают неблагоприятным терапевтическим профилем, имеют выраженные седативный и антихолинергический побочные эффекты.

Литература

1. New Study on COVID-19 Estimates 5.1 Days for Incubation Period. The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, March 9, 2020: <https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2020/new-study-on-COVID-19-estimates-5-days-for-incubation-period.html>
2. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print 10 March 2020]. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020). МЗ Российской Федерации. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf.
4. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet.* Published: March 23, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
5. Shen K., Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00344-6>.
6. Scott D. The Covid-19 risks for different age groups, explained. *Vox.* 23.03.2020 <https://www.vox.com/2020/3/23/21190033/coronavirus-covid-19-deaths-by-age> Онлайн доступ от 28.03.2020
7. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. Available at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext).
8. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. January 24, 2020. *The New England Journal of Medicine.* Available <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>.
9. Baez D. Clinical findings of 6 children with COVID-19, risks factors associated with COVID-19 death, and detection of SARS-CoV-2 in different clinical specimens. Mar 13, 2020.
10. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Mar 18, 2020. *Pediatrics.* Available at <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
11. Lu X., Liqiong Zhang L., Du H., et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. Mar 18, 2020. *The New England Journal of Medicine.* Available at <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>.
12. Wang S., Guo L., Chen L., et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Mar 12, 2020. Available at <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa225/5803274>.
13. Chen H., Guo J., Wang C., et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical trans-mission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Feb 12, 2020. Available at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext).
14. National Task Force for COVID-19 of Indian Council of Medical Research. Recommendations for Prophylaxis (30.03.2020)
15. Worcester S. COVID-19 Characteristics Differ in Children vs Adults. March 13, 2020. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/926805>.
16. Phulen Sarma, Manisha Prajapat, Pramod Avti et al. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach. March 11, 2020. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201439>.
17. Xu, Y., Li, X., Zhu, B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
18. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
19. Wang, J., Qi, H., Bao, L., Li, F., and Shi, Y. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30040-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30040-7).
20. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel corona-virus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii://j.cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0272.
21. Z-M Chen, J-F Fu, Q Shu et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics* <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>.
22. COVID-19 and breastfeeding. WHO Position Paper.

<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnanc-childbirth-and-breastfeeding>.

23. Jonas F Ludvigsson. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* <https://doi.org/10.1111/apa.15270> <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/16512227>.
24. Shen, K., Yang, Y., Wang, T. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
25. Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, Pourmoghaddas Z, Rahimi H, et al. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement, *Arch Pediatr Infect Dis.* 2020; 8(2):e102400. doi: 10.5812/pedinfect. 102400. <http://pedinfect.com/articles/102400.htm>.
26. Alder Hey Children's Hospital: Clinical Management Of Children Admitted to Hospital with COVID-19. March 2020. Version 1: https://alderhey.nhs.uk/application/files/1815/8422/1173/COVID_19_IN_CHILDREN_CLINICAL_GUIDANCE_v1.pdf.
27. Michigan Medicine University of Michigan. Inpatient Guidance for treatment of COVID-19 in adults and children: http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf.